

Cir. Cardiov. 2008;15(1):15-20

Artículos originales

Insuficiencia cardíaca. Definición, fisiopatología y cambios estructurales

Miguel Ángel Imizcoz*Servicio de Cardiología
Hospital de Navarra. Pamplona*

El síndrome de insuficiencia cardíaca es un problema sanitario de primer orden. Las causas que lo generan son muy variadas, pero en el mundo occidental las más frecuentes son las derivadas de la enfermedad isquémica, diabetes, hipertensión y miocardiopatía de diversos orígenes. Una vez iniciada la agresión miocárdica se ponen en marcha mecanismos neurohormonales y cambios estructurales que inicialmente pueden compensar la situación clínica del paciente, pero que a lo largo del tiempo, y en relación con la causa etiológica, pueden producir un mayor deterioro miocárdico. Entre los mecanismos reguladores más conocidos están la activación del sistema adrenérgico, la de sustancias vasodilatadores endógenas, la activación del sistema renina-angiotensina y los cambios de la arquitectura ventricular, cuya mayor componente es el remodelado ventricular. En esta comunicación se enumeran brevemente los fenómenos más frecuentes.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Sistema renina-angiotensina. Remodelado ventricular.

Heart failure. Definition, pathophysiology and structural changes

Heart failure represents a very important health-care problem. It is caused by a variety of diseases but in the western world the most frequent are ischemic heart disease, diabetes, hypertension and cardiomyopathy of different origins. Once myocardial aggression is initiated, neurohormonal mechanisms and structural changes are triggered. Those mechanisms and changes may initially compensate the clinical picture; however and related to etiology, significant myocardial damage can develop overtime. The activation of adrenergic system, endogenous vasodilators, the activation of the rennin-angiotensin system and changes in ventricular architecture whose major component is ventricular remodeling are among the most known regulatory mechanisms. In this paper the most frequent phenomena are described.

Key words: Heart failure. Renin-angiotensin system. Ventricular remodeling.

DEFINICIÓN

En un momento en que la insuficiencia cardíaca (IC) es un problema clínico de primer orden, la definición de la misma sigue siendo variable, en función del punto de vista desde que se realice, según sea sólo desde los síntomas, la fisiopatología o ambas. Por esa razón la definición ha evolucionado desde aspectos

exclusivamente sintomáticos hasta la definición actual, en la que se hace hincapié en el mecanismo fisiopatológico, y que aproxima estos mecanismos a las decisiones terapéuticas. Podemos, por lo tanto, definir el síndrome de IC como el resultado de la alteración de pericardio, miocardio, endocardio o grandes vasos, aunque la mayoría de los casos se debe a alteraciones de la función miocárdica ventricular izquierda, que,

Correspondencia:
Miguel Ángel Imizcoz
Servicio de Cardiología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
30008 Pamplona
E-mail: ma.imizcoz.zubigaray@cfnavarra.es

comprometiendo el llenado o la eyección de sangre a nivel ventricular¹, se manifiesta con disnea, cansancio, limitación funcional y, en ocasiones, retención hídrica, y que puede cursar con congestión pulmonar o edemas periféricos. Sin embargo, esta clínica no es siempre la manifestación inicial del problema; en ocasiones es la limitación funcional del paciente el primer síntoma descrito, por lo tanto, no debemos esperar a que aparezcan todos los síntomas, debiendo hacer el diagnóstico más precoz.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

En ocasiones es difícil conocer la causa que acaba generando una situación de IC, sin embargo las series cada vez más amplias² en el mundo occidental muestran que la causa más frecuente puede ser la cardiopatía isquémica. Se puede estimar que si lo expresamos en riesgo atribuible poblacional (PAR), en la causa isquémica cuyo riesgo relativo es de 8,1 el PAR es 62%, en el fumador el riesgo relativo es 1,6 con PAR de 17%, la hipertensión arterial supone un riesgo relativo de 1,4 con PAR de 10%, en el caso de sobrepeso el riesgo relativo es de 1,9 y el PAR de 3%, mientras que la diabetes presenta un riesgo relativo de 1,9 con PAR 3%. Finalmente, la enfermedad valvular presenta un riesgo relativo de 1,5 con PAR de 2%, recordando que el riesgo de desarrollar IC por causa valvular aumenta con la edad, sobre todo por la aparición de estenosis aórtica degenerativa en el anciano. Estos datos hacen pensar que si es la cardiopatía isquémica la causa más frecuente de poder llegar a padecer IC, una implicación clínica de trascendencia es el control correcto de los factores de riesgo de padecerla, y debemos, por lo tanto, hacer hincapié en la evidencia de que es mucho más eficiente hacer prevención que tratamiento de los problemas cardiovasculares.

El otro gran grupo de enfermedades que pueden acabar produciendo IC son el grupo de las miocardiopatías, que las podemos definir como enfermedades asociadas con alteración mecánica o eléctrica del corazón, que, aunque no sea obligado, se suelen manifestar con hipertrofia o dilatación ventricular y que pueden ser debidas a una gran variedad de causas, siendo frecuentemente de base genética³. Las miocardiopatías se clasifican en dos grandes grupos: las primarias, en las que la afectación se limita prácticamente al miocardio, y las secundarias, en las que la enfermedad cardíaca forma parte de la enfermedad más generalizada. Entre el primer grupo se encuentran la miocardiopatía hipertrófica, la displasia arritmogénica del ventrículo dere-

cho, la miocardiopatía por ventrículo izquierdo no compactado, las anomalías en el sistema de conducción, miopatía mitocondrial y, por último, todo el conjunto de alteraciones de los canales iónicos a nivel cardíaco (síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y taquicardias ventriculares catecolaminérgicas). Con carácter adquirido nos encontramos, en primer lugar, con la miocarditis o miocardiopatía inflamatoria, la miocardiopatía de estrés (síndrome de Tako-Tsubo). El grupo de miocardiopatías secundarias es muy extenso, partiendo de las infiltrativas (amiloidosis, Gaucher), por depósito (hemocromatosis, Fabry, Pompe), tóxicas (por fármacos, metales pesados, agentes químicos), endomiocárdicas (fibrosis endomiocárdica, síndrome hipereosinófilo), inflamatorias (sarcoidosis), endocrinas (diabetes, hiper e hipotiroidismo, acromegalia), neuromuscular (ataxia de Friedrich, distrofia miotónica), por déficit nutricional (beriberi), autoinmune (*lupus* eritematoso, dermatomiositis), alteraciones electrolíticas, y, por último, las secundarias a quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del cáncer.

FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento de los mecanismos por los que se produce la situación de IC también ha evolucionado a lo largo de los años; así, en la década de 1950, la explicación era básicamente un síndrome de tipo congestivo, basado en el manejo de la retención hídrica, explicado por un problema cardiorrenal. En la década de 1970 se hace hincapié en el mecanismo hemodinámico, en el que predomina el fallo de bomba, después de analizar el papel que desempeña el gasto cardíaco y las presiones a nivel pulmonar. A partir de la década de 1990 se hace hincapié en el papel de la puesta en marcha de los mecanismos neuroendocrinos (nivel de catecolamina, enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, es decir, el eje renina-angiotensina), que inicialmente se activan como mecanismos compensadores pero que rápidamente pueden convertirse en perpetuadores del daño cardíaco⁴ e inductores de fibrosis cardíaca⁵. En este momento los estudios se dirigen a conocer los mecanismos de las alteraciones genéticas o biomoleculares de los pacientes de IC, dando valor al papel de la activación de citocinas, que se encuentran elevadas, e introduciendo el papel que pueda desempeñar la inflamación en el desarrollo y mantenimiento de la IC y en la perfusión miocárdica⁶ (Tabla I).

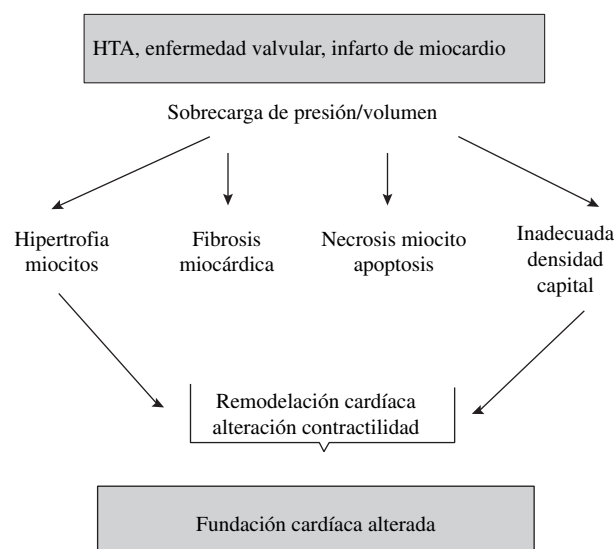
En los últimos años se ha vuelto a proponer una teoría ya expuesta por Herrmann y Decherd⁷, en la que describían una significativa reducción de la concentración de creatina en la IC. Recordemos que los meca-

TABLA I. HIPÓTESIS SUCESIVAS SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA IC

Síndrome congestivo	Año 1950
Síndrome hemodinámico	Año 1970
Síndrome neuroendocrino	Año 1990
Síndrome genético y biomolecular	Actualidad

nismos energéticos del miocito son tres: el primero se basa en la glucólisis localizada a nivel extramitocondrial, en el segundo participa la fosforilación oxidativa, incluida la cadena respiratoria, y, por último, el ciclo de Krebs vuelve a estar presente en el tercer mecanismo, en esta ocasión dentro de la mitocondria. Un estudio reciente⁸ muestra que la relación de fosfo-creatina en relación con ATP es mayor de 1,6 en los sujetos normales, e inferior a dicha cifra en los casos de miocardiopatía dilatada, correlacionándose además con un aumento significativo de la mortalidad al cabo de 2,5 años.

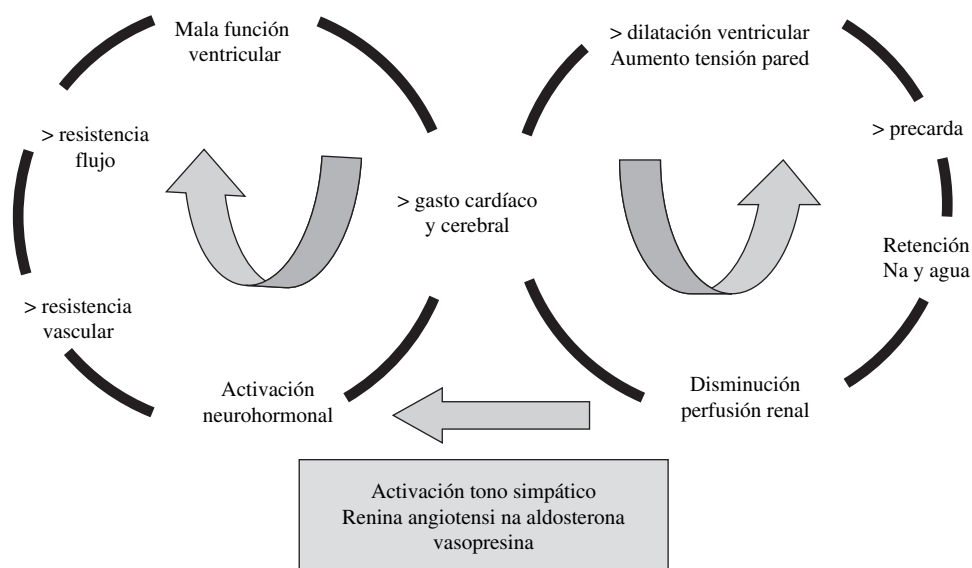
Si los mecanismos descritos suponen la base biológica de la IC, existen otros factores, de tipo estructural, que desempeñan un papel también importante en el síndrome de IC. Entre las anomalías cardíacas de base destacan el propio daño miocárdico (hipertrofia, necrosis, apoptosis celular), cambios en la cámara ventricular izquierda (remodelación ventricular), enfermedad coronaria y cambios funcionales, entre los que se puede encontrar regurgitación mitral, miocardio hibernado, y el papel que desempeña la arritmia o la interacción ventricular alterada⁹, o, como en el caso de la cardiopatía isquémica, el remodelado del ventrículo izquierdo, que consiste en el proceso por el que cambios mecánicos,

**Figura 1.** Consecuencias de los cambios de presión/volumen en la estructura y función cardíacas.

neurohormonales y posiblemente genéticos alteran el tamaño, la arquitectura y función del ventrículo izquierdo (Figs. 1 y 2).

PUNTO DE INICIO

La IC, como todos los hechos biológicos, tiene un momento de inicio. Este momento es cuando se produce por primera vez la agresión sobre el músculo cardíaco, y que, a pesar de que en ocasiones por sí mismo no se trate de una agresión importante, supone

**Figura 2.** Mecanismos de compensación y sus implicaciones en la insuficiencia cardíaca.

la puesta en marcha de una serie de mecanismos compensadores, que si bien inicialmente pueden conseguir la mejoría de la afectación cardíaca, de manera aislada o asociados a la progresión de la enfermedad pueden ser claves en el deterioro progresivo de la función cardíaca¹⁰.

Cuando sucede la lesión cardíaca los mecanismos de compensación conocidos incluyen la activación del sistema adrenérgico, que es la primera y más rápida manera de mantener el gasto cardíaco aunque sea a expensas de vasoconstricción periférica, con las consecuencias que pueda tener. A continuación se ponen en marcha los fenómenos dirigidos a retener sal y agua con el fin de mantener un volumen circulante suficiente, que permita la perfusión hística correcta, con la activación de todo el grupo de moléculas vasodilatadoras, que incluyen péptidos natriuréticos, prostaglandinas y óxido nítrico para contrarrestar la excesiva vasoconstricción resultante de la activación adrenérgica, y especialmente del sistema renina-angiotensina puestos en marcha ya en las primeras fases de la IC. El aumento del volumen cardíaco mejora el volumen de eyección, a expensas de un aumento del llenado diastólico (modificación de la curva de presión/volumen ventricular), hecho que en ocasiones es suficiente para «compensar» temporalmente el problema.

En esta situación, el paciente puede permanecer poco sintomático durante años, un tiempo variable en función del daño cardíaco que ha provocado esta situación y del grado de mecanismos de compensación puestos en marcha, aunque puede ir aumentando la tasa de morbilidad de este grupo de pacientes. La transición de asintomático a sintomático se acompaña de la activación de neurohormonas y citocinas, y se produce frecuentemente con cambios mecánicos consistentes en el cambio de arquitectura ventricular, cambios denominados como remodelación ventricular, que ya fue descrita por Pfeffer y Braunwald¹¹, e inicialmente estudiados en el infarto agudo de miocardio, pero después extensible como concepto fisiopatológico a otro tipo de cardiopatías.

Estos cambios y la puesta en marcha de los mecanismos de compensación son variables a lo largo de tiempo, y desde el punto de vista clínico lo podemos clasificar, correlacionándolo con la situación clínica de los pacientes y la evolución de los mismos, en cuatro estadios:

- Aquellos pacientes sin enfermedad cardíaca, pero que se encuentran en riesgo de padecer IC (hipertensos, enfermos con enfermedad isquémica, diabéticos, sujetos con historia familiar de miocardiopatía, alcohólicos...).
- Pacientes que ya presentan alguna alteración estructural, aunque todavía no presentan síntomas

de IC (pacientes con hipertrofia ventricular, infartos previos, dilatación ventricular, enfermedad valvular asintomática).

- Los que ya han comenzado a presentar síntomas como disnea, cansancio precoz, intolerancia al ejercicio.
- Los que presentan una alteración estructural avanzada y clínicamente expresen síntomas recurrentes, precisando hospitalizaciones repetidas y con mal pronóstico a corto plazo.

MECANISMOS NEUROHORMONALES EN LA PROGRESIÓN DE LA IC

Aunque es conocido tanto el papel que desempeñan la liberación del sistema renina-angiotensina como los elementos neurohormonales, tal como se ha expresado en el apartado previo, no queda claro si esta liberación de sustancias activas se limita solamente al miocito o también interviene todo el conjunto del sistema neuroendocrino a nivel sistémico. La evidencia de dicha activación se basa en dos líneas de investigación: en primer lugar, un número de estudios experimentales muestra un elevado nivel en la concentración de neurohormonas en los pacientes con IC; en segundo lugar, varios ensayos clínicos utilizando antagonistas de las mismas demuestran un alto beneficio en las situaciones de IC. Sin embargo, al mismo tiempo, se liberan otras sustancias con efecto beneficioso, especialmente por su efecto vasodilatador, entre las que se encuentran vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico, péptidos natriuréticos, prostaglandinas, que de alguna manera contrarrestan el efecto nocivo de elementos con mayor efecto nocivo. Podríamos decir que la evolución de la situación de IC sería el resultado del equilibrio entre elementos con efecto dañino y otros con efecto beneficioso, suponiendo que este equilibrio se puede alterar como respuesta a una nueva agresión, poniendo en marcha de nuevo la cascada neurohormonal, con las implicaciones que esto pueda producir.

CAMBIOS EN LA ARQUITECTURA VENTRICULAR

Los estudios que analizan la historia natural de la IC han confirmado que el progresivo remodelado del ventrículo izquierdo se relaciona directamente con una mala función del mismo, y a su vez esto favorece la aparición de síntomas de IC¹². Las consecuencias del cambio de arquitectura ventricular son varias, pero las principales son el aumento de la tensión de pared ven-

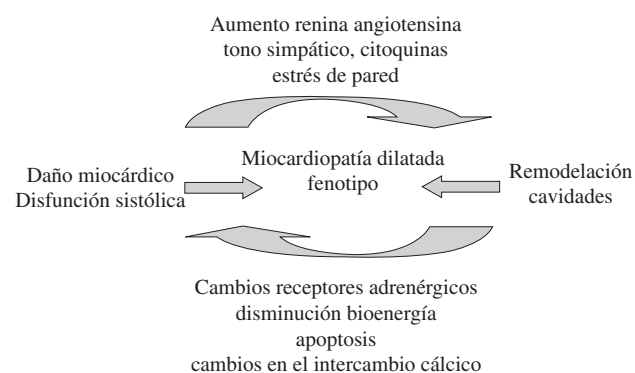


Figura 3. Relación fisiopatológica entre remodelación ventricular y miocardiopatía dilatada.

tricular, fenómenos de hipoperfusión transitoria subendocárdica, aumento del consumo de oxígeno, desincronización miocárdica (Fig. 3). El cambio en la arquitectura ventricular con frecuencia se acompaña de cambios en el miocito, con un mayor contenido en el mismo de cadenas pesadas β -miosina a expensas de cadenas α -miosina, produciéndose al mismo tiempo la desensibilización al estímulo β -adrenérgico. Un fenómeno al que cada vez se valora más al analizar los cambios estructurales a nivel del ventrículo izquierdo es la influencia que estos cambios pueden generar en la fisiología de la válvula mitral y del aparato subvalvular, generando insuficiencia mitral, que puede ser reversible si corregimos total o parcialmente la distorsión generada a nivel ventricular. Determinadas alteraciones en la geometría ventricular pueden justificar por sí mismas la progresión de la insuficiencia cardíaca, independientemente del grado de activación neurohormonal que presente el paciente, o potenciarse ambos¹⁰. Por otra parte, desde la aplicación de dispositivos de asistencia ventricular o de marcapasos de resincronización ventricular se está observando que esta alteración en la geometría

TABLA II. BENEFICIOS Y DAÑOS DE LA ACTIVIDAD SIMPÁTICA, REFERIDA A CADA UNO DE LOS RECEPTORES

Respuesta biológica	Receptor adrenérgico
Beneficios	
– Respuesta inotropa positiva	β_1 , $\beta_2 \gg \alpha_1c$
– Respuesta cronotropa positiva	β_1 , β_2
– Vasodilatación	β_1 (epicárdico), β_2 (pequeño vaso)
Efectos dañinos	
– Crecimiento miocitos	β_1 , $\beta_2 \gg \alpha_1c$
– Hiperplasia fibroblastos	β_2
– Daño miocito/miopatia	$\beta_1 > \beta_2$, α_1c
– Apoptosis miocitos	β_1
– Efecto proarrítmico	β_1 , β_2 , α_1c
– Vasoconstricción	α_1c

ventricular puede modificarse, lo mismo que ha sucedido con la incorporación de fármacos del tipo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o β -bloqueadores, reduciendo los diámetros ventriculares, mejorando la relación presión-volumen y facilitando la dinámica ventricular.

EFFECTOS TARDÍOS DE LOS CAMBIOS ESTRUCTURALES Y LOS MECANISMOS DE COMPENSACIÓN

Todos los mecanismos de compensación descritos son eficaces en un primer momento de la evolución, sin embargo, al paso del tiempo, esos mismos mecanismos pueden deteriorar la estructura cardíaca o, por sí mismos, dar lugar a nuevas complicaciones. En las tablas II y III se describen, tanto los efectos negativos que pueden presentar como la evolución a largo plazo de los mecanismos de compensación. Como se puede observar, prácticamente todos los mecanismos descritos de beneficio inicial tienen su precio a largo plazo. Para

TABLA III. CONSECUENCIAS INMEDIATAS Y TARDÍAS DE LOS MECANISMOS DE COMPENSACIÓN MÁS FRECUENTES PUESTOS EN MARCHA EN LAS SITUACIONES DE IC

Mecanismos compensación	Efecto precoz	Consecuencia tardía
Retención de sal y agua	Aumenta precarga	Congestión pulmonar
Vasoconstricción	Mantiene presión perfusión	Aumenta la disfunción de bomba, aumenta la energía necesaria
Estimulación simpática	Aumenta FC y eyección	Aumenta energía consumida
Activación de citocinas	Vasodilatación, antiapoptosis?	Catabolismo músculo esquelético, deterioro de función endotelial, compromiso contractilidad, remodelación ventricular
Hipertrofia	Desarrollo de células	Deterioro y muerte de miocitos
Densidad mitocondrial	Aumenta la extracción de energía	Déficit de energía
Prolonga potencial de acción		Aumenta contractilidad y el consumo de energía
Disminuye la densidad de receptores cálcicos		Compromete la relajación
Aumento de colágeno	Retrasa la dilatación	Disminuye la relajación

finalizar, debemos recordar que el conocimiento más profundo de estos mecanismos, de sus implicaciones y la forma de regularlos puede abrir nuevas puertas orientadas a la prevención y al tratamiento del síndrome de IC.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005;154. <http://www.circulationaha.org>.
2. He J, Orden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001;161:996-1002.
3. Maron Barry J, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
4. Remme WJ. Congestive heart failure-pathophysiology and medical treatment. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 1:36-52.
5. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:865-79.
6. Coma Canella I, Macías A, Varo N, et al. Neurohormonas y citocinas en la IC. Correlación con la reserva de flujo coronario. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1273-7.
7. Herrman G, Decherd GM. The chemical nature of heart failure. *Ann Intern Med*. 1939;12:1233-7.
8. Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356:1140-51.
9. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl Med*. 2003;348:2007-18.
10. Mann DL, Bristol MR. Mechanism and models in heart failure. *Circulation*. 2005;111:2837-49.
11. Pfeffer M, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 1990;81:1161-72.
12. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left ventricular dilation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1350-55.